

**Tragende Gründe  
zum Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie  
in Teil A der Anlage 9 der Arzneimittel-Richtlinie nach  
§ 35b Abs. 3 SGB V**

vom 16. Mai 2006

**Inhaltsverzeichnis**

<b>1.</b>	<b>Gesetzlicher Auftrag</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Erstellung eines Stellungnahmeentwurfs</b>	<b>2</b>
2.1	Formaler Ablauf der Beratungen	2
2.2	Richtlinienänderung zur Stellungnahme	3
2.3	Einleitung des Stellungnahmeverfahrens	3
<b>3.</b>	<b>Auswertung des Stellungnahmeverfahrens</b>	<b>4</b>
3.1	Eingegangene Stellungnahmen	4
3.2	Auswertung der Stellungnahmen	4
3.3	Zeitlicher Beratungsverlauf	4
<b>4.</b>	<b>Beratungsergebnis</b>	<b>5</b>
<b>5.</b>	<b>Anhang</b>	<b>6</b>
5.1	Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V	6
5.2	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	7

## 1. Gesetzlicher Auftrag

Nach § 35b Abs. 3 SGB V werden dem Gemeinsamen Bundesausschuss die Empfehlungen der vom BMG berufenen Expertengruppen zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse über die Anwendung von zugelassenen Arzneimitteln für Indikationen oder Indikationsbereiche, für die sie nach dem Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz/ AMG) nicht zugelassen sind, zur Beschlussfassung zugeleitet.

Der Gemeinsame Bundesausschuss soll in der Richtlinie nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V (Arzneimittel-Richtlinie/ AMR) festlegen, welche zugelassenen Arzneimittel in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten verordnungsfähig sind.

## 2. Erstellung eines Stellungnahmeentwurfs

Dem Gemeinsamen Bundesausschuss wurde mit Briefdatum vom 7. November 2006 eine positive Empfehlung der Expertengruppe Off-Label zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zur Behandlung des kolorektalen Karzinoms mit 5-Fluorouracil durch die Geschäftsstelle am Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zugeleitet. Die entsprechende Bewertung ist auch auf den Internetseiten des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) veröffentlicht.

Wirkstoff/Arzneimittel und Indikation	Stand	Briefdatum
5-Fluorouracil ohne Kombination mit Folinsäure in der (neo-) adjuvanten Therapie kolorektaler Karzinome	21.07.2005	07.11.2005

### 2.1 Formaler Ablauf der Beratungen

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat daraufhin in seinen Sitzungen am 6. Dezember 2005, 12. Januar 2006 und 2. Februar 2006 die Annahme und Umsetzung der Empfehlung beraten und konsentiert.

Sitzung der AG/ UA/ G-BA	Datum	Beratungsgegenstand
22. Sitzung UA „Arzneimittel“	6. Dezember 2005	Annahme der Empfehlung der Expertengruppe
23. Sitzung UA „Arzneimittel“	12. Januar 2006	Umsetzung der Empfehlung der Expertengruppe zu 5-Fluorouracil zur Behandlung des kolorektalen Karzinoms in die Arzneimittel-Richtlinie
24. Sitzung UA „Arzneimittel“	2. Februar 2006	Beschlussvorlage zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AMR

## **2.2 Richtlinienänderung zur Stellungnahme**

In Teil A der Anlage 9 werden verordnungsfähige Arzneimittel in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) aufgelistet (gemäß Nr. 24 Anhörungsfassung der AMR, Anlage 4.1), sowie die Angaben zur ggf. notwendigen Verlaufsdocumentation (gemäß Nr. 28). Notwendige Voraussetzungen sind dafür die Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers (gemäß Nr. 24 a) sowie eine positive Empfehlung durch die Expertengruppe (gemäß Nr. 24 b). Bei der Übernahme der Empfehlungen der Expertengruppe prüft der Gemeinsame Bundesausschuss, ob die Anwendung des Wirkstoffes in der Off-Label-Indikation medizinisch notwendig oder wirtschaftlich ist (gemäß Nr. 24c).

Nach Überprüfung der Voraussetzungen wird vorgeschlagen, in Teil A der Anlage 9 5-Fluorouracil-haltige Arzneimittel in der Monotherapie kolorektaler Karzinome aufzunehmen.

Aufgrund eines offensichtlichen Schreibfehlers in der Feststellung der Expertengruppe Off-Label „5-Fluorouracil ohne Kombination mit Folinsäure in der (neo-) adjuvanten Therapie kolorektaler Karzinome“ wurde unter dem Punkt Dosierung bei Rektumkarzinom Stadium II und III die Angabe auf Seite 11 der Empfehlung „Tag 21 bis 25“ in „Tag 29 bis 33“ korrigiert.

## **2.3 Einleitung des Stellungsverfahren**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 21. Februar 2006 die Einleitung eines Stellungsverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in der Fassung vom 31. August 1993 (BAnz. S. 11 155) beschlossen (Anlage 6.3).

Mit Schreiben vom 1. März 2006 wurde den Anhörungsberechtigten nach § 92 Abs. 3a SGB V (Anlage 5.1) bis zum 31. März 2006 Gelegenheit zur Stellungnahme zur Richtlinienänderung gegeben (Anlage 5.2).

### 3. Auswertung des Stellungnahmeverfahrens

#### 3.1 Eingegangene Stellungnahmen

Aufgrund des Anhörungsschreibens sind folgende Stellungnahmen anhörsberechtigter Organisationen eingegangen:

Anhörsberechtigter Organisation:	Briefdatum:	Eingangsdatum:
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA)	29.03.2006	31.03.2006
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)	30.03.2006	31.03.2006

#### 3.2 Auswertung der Stellungnahmen

##### 3.2.1 Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA)

In der Stellungnahme des VFA wurde auf die Stellungnahme zum vorherigen Beschluss vom 15.11.2005 zur Einleitung eines Anhörsverfahrens zur Änderung der AMR im Abschnitt H und der Anlage 9 verwiesen. Eine inhaltliche Stellungnahme zur Umsetzung der Off-Label-Empfehlung für 5-FU bei kolorektalen Karzinomen erfolgte nicht.

##### 3.2.2 Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)

In der Stellungnahme des BPI wurde auf die Stellungnahme zum vorherigen Beschluss vom 15.11.2005 zur Einleitung eines Anhörsverfahrens zur Änderung der AMR im Abschnitt H und der Anlage 9 verwiesen. Eine inhaltliche Stellungnahme zur Umsetzung der Off-Label-Empfehlung für 5-FU bei kolorektalen Karzinomen erfolgte nicht.

#### 3.3 Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung der AG/ UA/ G-BA	Datum	Beratungsgegenstand
22. Sitzung UA „Arzneimittel“	6. Dezember 2005	Annahme der Empfehlung der Expertengruppe
23. Sitzung UA „Arzneimittel“	12. Januar 2006	Umsetzung der Empfehlung der Expertengruppe zu 5 Fluorouracil zur Behandlung des kolorektalen Karzinoms in die Arzneimittel-Richtlinie
24. Sitzung UA „Arzneimittel“	2. Februar 2006	Beschlussvorlage zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AMR

Sitzung der AG/ UA/ G-BA	Datum	Beratungsgegenstand
Gemeinsamer Bundesausschuss	21. Februar 2006	Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AMR
27. Sitzung UA „Arzneimittel“	4. Mai 2006	Abschließende Beratung und Konsentierung des Beschlussentwurfs und der Tragenden Gründe zur Änderung der AMR

Da keine inhaltlichen Stellungnahmen zu der geplanten Ergänzung in Teil A der Anlage 9 der Arzneimittel-Richtlinie eingegangen sind, wurde in der 27. Sitzung des Unterausschusses am 4. Mai 2006 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in der Fassung des Stellungnahmeentwurfs abschließend beraten sowie eine Beschlussvorlage (Beschlussentwurf und Tragende Gründe) für den Gemeinsamen Bundesausschuss konsentiert.

#### **4. Beratungsergebnis**

Es wird vorgeschlagen, in Teil A der Anlage 9 5-Fluorouracil-haltige Arzneimittel in der Monotherapie kolorektaler Karzinome entsprechend des Stellungnahmeentwurfs aufzunehmen.

## 5. Anhang

### 5.1 Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V

Firma	Strasse	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)	Robert-Koch-Platz 4	10115 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Postfach 10 03 36	70003 Stuttgart
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Am Hofgarten 5	53113 Bonn
Bundesverband der Arzneimittelimporteure e.V. (BAI)	Am Gaenslehen 4 – 6	83451 Piding
Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (BAH)	Ubierstraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e.V. Haus der Verbände	Littenstraße 10	10179 Berlin
Deutscher Apothekerverband e.V. (DAV)	Carl-Mannich-Straße 26	65760 Eschborn/Ts
Gesellschaft für Phytotherapie e.V. Geschäftsstelle	Siebengebirgsallee 24	50939 Köln

## 5.2 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**gemäß § 91 Abs. 5 SGB V  
Unterausschuss „Arzneimittel“**

**Besuchsadresse:**  
Auf dem Seidenberg 3a  
53721 Siegburg

**Ihr Ansprechpartner:**  
Petra Nies

**Telefon:**  
02241-9388-394

**Telefax:**  
02241-9388-36

**E-Mail:**  
petra.nies@g-ba.de

**Internet:**  
www.g-ba.de

**Unser Zeichen:**  
pn

**Datum:**  
1. März 2006

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 1763, 53707 Siegburg

An die  
Stellungnahmeberechtigten nach  
§ 92 Abs. 3a SGB V

### **Stellungnahmeverfahren im Rahmen der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMR) nach § 92 Abs. 3a SGB V zur Regelung des Off-Label-Use gemäß § 35b Abs. 3 i.V.m. Abs. 2 Satz 1 SGB V**

Sehr geehrte Damen und Herren,

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat am 21. Februar 2006 beschlossen, den Beschluss zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AMR in Bezug auf die Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) vom 15.11.2005 zu ergänzen.

Sie erhalten Gelegenheit, im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 92 Abs. 3a SGB V bis zum

**31.03.2006**

Stellung zu nehmen. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Nach § 35b Abs. 3 i. V. m. Abs. 2 Satz 1 SGB V leiten die Expertengruppen Off-Label dem G-BA Bewertungen zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse über die Anwendung von Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten als Empfehlung zu. Der Gemeinsame Bundesausschuss legt in der Richtlinie nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V (Arzneimittel-Richtlinie) fest, welche zugelassenen Arzneimittel in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten verordnungsfähig sind.

Hierzu beabsichtigt der G-BA, einen neuen Abschnitt H in die Arzneimittel-Richtlinie einzufügen. Die Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten wird zu den einzelnen Wirkstoffen in der Anlage 9 konkretisiert (vgl. Richtlinienentwurf vom 15.11.2005).

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Der Gemeinsame Bundesausschuss wird gebildet von: AEV-Arbeiter-Ersatzkassenverband e.V., Siegburg · AOK-Bundesverband, Bonn · BKK Bundesverband, Essen · Bundesknappschaft, Bochum · Bundesverband der landwirtschaftlichen Krankenkassen, Kassel · Deutsche Krankenhausesellschaft, Düsseldorf · IKK-Bundesverband, Bergisch Gladbach · Kassenzärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln · Verband der Angestellten Krankenkassen e.V., Siegburg



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Das mit Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 15. November 2005 eingeleitete Stellungnahmeverfahren, wird nun im Teil A der Anlage 9 ergänzt.

Bitte berücksichtigen Sie, dass die Expertengruppe nach § 35 Abs. 3 SGB V ihre Feststellungen zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis bereits zur Anhörung gestellt und ausgewertet haben.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beurteilt die Übernahme der Empfehlungen (hier: 5-Fluorouracil ohne Kombination mit Folinsäure in der (neo-) adjuvanten Therapie kolorektaler Karzinome) in die Arzneimittel-Richtlinie insbesondere unter den Gesichtspunkten der medizinischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zum Richtlinienentwurf bitten wir Sie von daher Stellung zu nehmen zur

1. medizinischen Notwendigkeit
2. und Wirtschaftlichkeit.

Erläuterungen zur Umsetzung von Empfehlungen der Expertengruppe Off-Label in der Arzneimittel-Richtlinie entnehmen Sie bitte der beigefügten Anlage.

Sollten Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch wissenschaftliche Literatur begründen, ist diese Ihrer Stellungnahme im Volltext beizufügen. Für diesen Fall ergänzen Sie Ihre Stellungnahme obligat durch standardisierte und vollständige Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisse.

Näheres zur Aufbereitung der Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisse entnehmen Sie bitte dem beigefügten Begleitblatt „Literaturverzeichnis“.

Ihre Stellungnahme richten Sie bitte sowohl in Papier- als auch in elektronischer Form als Word-Datei (per CD oder E-Mail) an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss  
Unterausschuss „Arzneimittel“  
Auf dem Seidenberg 3a  
53721 Siegburg  
E-mail: [off-label-use@g-ba.de](mailto:off-label-use@g-ba.de)**

Ist die Zusendung in elektronischer Form nicht möglich, so bitten wir um Zusendung der Papierform in dreifacher Ausfertigung.

Mit freundlichen Grüßen



i. A. Katrin Althoff  
Referentin



i. A. Petra Nies  
Referentin

**Anlagen**

Beschluss vom 15.11.2005

Beschluss vom 21.02.2006

Erläuterungen zum Beschluss vom 21.02.2006

Begleitblatt zum Literaturverzeichnis

## **Beschluss**

### **zur Einleitung eines Anhörungsverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/ AMR)**

vom 15. November 2005

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 15. November 2005 die Einleitung eines Anhörungsverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in der Fassung vom 31. August 1993 (BAnz. 1993 S. 11 155), zuletzt geändert am [ ] (BAnz. S. [ ] [ ]), beschlossen:

- I. Nach Abschnitt G wird folgender neuer Abschnitt H eingefügt:
  - H. Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use)
24. Die Verordnung von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten ist zulässig, wenn die Expertengruppen nach § 35 b Abs. 3 S. 1 SGB V
  - a) mit Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers
  - b) eine positive Bewertung zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis über die Anwendung dieser Arzneimittel in den nicht zugelassenen Indikationen oder Indikationsbereichen als Empfehlung abgegeben haben
  - c) und der Gemeinsame Bundesausschuss die Empfehlung in diese Richtlinie übernommen hat (Anlage 9A).

25. Arzneimittel zur Anwendung in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten
- die nach Bewertung der Expertengruppen nicht dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis entsprechen oder
  - die medizinisch nicht notwendig oder
  - die unwirtschaftlich sind,
- werden in der Anlage 9B indikationsbezogen aufgeführt.
26. Der Vertragsarzt hat die Hinweise zur Anwendung der nach Nr. 24 positiv bewerteten Arzneimittel in den nicht zugelassenen Anwendungsgebieten zu beachten.
27. Der Vertragsarzt ist nach ärztlichem Berufsrecht verpflichtet, die bei der Anwendung der nach Nr. 24 verordnungsfähigen Arzneimittel beobachteten unerwünschten Arzneimittel Wirkungen (UAW) zu melden, insbesondere unter Angabe der Off-Label Indikation.
28. Im Falle von zulässigem Off-Label-Use im Sinne dieser Richtlinie ist gegebenenfalls eine Verlaufsdokumentation nach Anlage 9A erforderlich.
29. Der Gemeinsame Bundesausschuss überprüft in geeigneten Zeitabständen die in der Anlage 9 zusammengestellten Arzneimittel.

- II. Der Arzneimittel-Richtlinie wird zum Zwecke der Konkretisierung von Abschnitt H Nr. 24 und 25 folgende Anlage 9 angefügt.

„Teil A

Folgende Arzneimittel sind unter Beachtung der dazu gegebenen Hinweise in den nachfolgend aufgelisteten nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) verordnungsfähig:

I. 5-Fluorouracil-haltige Arzneimittel

1. Hinweise zur Anwendung von 5-Fluorouracil gemäß Nr. 24

- a) nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):  
5-Fluorouracil zur adjuvanten Chemotherapie des primären invasiven Mammakarzinoms
- b) Behandlungsziel:  
Kurativ
- c) Folgende Wirkstoffe sind für die Indikation Mammakarzinom zugelassen:  
Doxorubicin, Cyclophosphamid, Methotrexat, Epirubicin, Vindesin, Bendamustin  
Tamoxifen, Letrozol, Anastrozol
- d) Spezielle Patientengruppe (z.B. vorbehandelt, nicht vorbehandelt, Voraussetzungen wie guter Allgemeinzustand usw.):  
Ältere, postmenopausale, nodal-negative Patientinnen mit einem geringeren Rezidivrisiko (G1-Histologie) bei Vorliegen eines prognostisch ungünstigen Risikofaktors (negativer Hormonrezeptor-Status, Tumorgröße > 2 cm) und einem erhöhten Risiko für kardiale Toxizitäten anstelle eines anthrazyklinhaltigen Regimes
- e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:  
Entfällt

- f) Dosierung (z.B. Mono- oder Kombinationstherapie, gleichzeitig, zeitversetzt, Abstand):  
Im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Cyclophosphamid, Methotrexat und Fluorouracil (CMF) ist folgende Dosierung des Fluorouracils anzuwenden:  
600 mg/m<sup>2</sup> intravenös,  
Tage 1 und 8, alle 4 Wochen.
- g) Behandlungsdauer, Anzahl der Zyklen:  
3 oder 6 Zyklen
- h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?  
Unverträglichkeit oder Progress
- i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:  
Entfällt
- j) Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers:  
Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre 5-Fluorouracil-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:  
Betapharm Arzneimittel GmbH  
Biosyn Arzneimittel GmbH  
EBEWE Pharma GmbH  
Gry-Pharm GmbH  
HAEMATO-pharm Gesell. F. pharm. Dienstleistungen u. Präparate  
Hexal AG  
Medac Gesell. f. klinische Spezialpräparate mbH  
Neocorp AG  
Onkoworks GmbH  
Ribosepharm GmbH  
Stada Arzneimittel AG  
Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die 5-

Fluorouracil-haltigen Arzneimittel der Firma Riemser  
Arzneimittel AG, da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

2. Anforderungen an eine Verlaufsdokumentation gemäß Nr. 28:  
Entfällt.

Teil B

Folgende Wirkstoffe sind in den nachfolgend aufgelisteten  
zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht  
verordnungsfähig:

- I. Irinotecan (Campto®) zur Therapie des kleinzelligen  
Bronchialkarzinoms im Stadium extensive disease
  - II. Exemestan (Aromasin®) zur adjuvanten Therapie des  
Mammakarzinoms
  - III. Inhalatives Interleukin-2 (Proleukin®) zur Therapie des  
Nierenzellkarzinoms“
- III. Die bisherigen Abschnitte H bis L werden die Abschnitte I bis M.
- IV. Die Änderungen treten am Tage nach ihrer Veröffentlichung im  
Bundesanzeiger in Kraft.

Siegburg, den 15. November 2005

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Der Vorsitzende

Dr. jur. R. Hess

## Beschlussentwurf

### zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/ AMR)

vom 21. Februar 2006

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 21. Februar 2006 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in der Fassung vom 31. August 1993 (BAnz. 1993 S. 11 155), zuletzt geändert am [ ] (BAnz. S. [ ] [ ]), beschlossen:

- I. Die zum Zwecke einer Änderung der Arzneimittel-Richtlinie erstellte Anlage 9, zu der mit Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 15. November 2005 ein Stellungnahmeverfahren eingeleitet worden ist, wird im Teil A wie folgt ergänzt:

„II. 5-Fluorouracil-haltige Arzneimittel

1. Hinweise zur Anwendung von 5-Fluorouracil gemäß Nr. 24

- a) nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):  
Kolorektale Karzinome - Monotherapie
- b) Behandlungsziel:  
Kurativ
- c) Folgende Wirkstoffe sind für die Indikation kolorektale Karzinome zugelassen:
  - 5-Fluorouracil in Kombination mit Calciumfolinat
  - Calciumfolinat in Kombination mit 5-Fluorouracil
  - Levamisol in Kombination mit 5-Fluorouracil
  - Capecitabin

- Oxaliplatin
- d) Spezielle Patientengruppe:  
Zur adjuvanten Monochemotherapie kolorektaler Karzinome nach vollständiger kurativer Resektion des Primärtumors beim
- Kolonkarzinom Stadium III: Patienten, für die die zugelassenen Therapien nicht geeignet sind
  - Rektumkarzinom des Stadiums II oder III im Rahmen der adjuvanten Radiochemotherapie oder
  - Rektumkarzinom des Stadiums II oder III im Rahmen der neoadjuvanten Radiochemotherapie
- e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:  
Entfällt
- f) Dosierung:
- Kolonkarzinom Stadium III:  
5-Fluorouracil 300 mg/m<sup>2</sup> pro Tag als i.v.-Dauerinfusion über 12 Wochen
  - Rektumkarzinom Stadium II oder III:  
5-Fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. als Bolus täglich während der ersten drei und der letzten drei Tage der Bestrahlung, nach Abschluss der Strahlentherapie 5-Fluorouracil 300 mg/m<sup>2</sup> alle 10 Wochen über 18 Monate
  - Rektumkarzinom Stadium II oder III:  
5-Fluorouracil 1000 mg/m<sup>2</sup>/Tag als Dauerinfusion während der 1. und 5. Woche der Radiochemotherapie (Tag 1 bis 5 und Tag 29 bis 33 ) und anschließend nach Radiochemotherapie und Operation 4 Zyklen 5-Fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup>/Tag, Tage 1 bis 5 alle vier Wochen als Bolus
- g) Behandlungsdauer, Anzahl der Zyklen:  
siehe unter f) Dosierung

- h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?  
Unverträglichkeit oder Progress
  - i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:  
Entfällt
  - j) Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers:  
Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre 5-Fluorouracil-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:  
Betapharm Arzneimittel GmbH  
Biosyn Arzneimittel GmbH  
EBEWE Pharma GmbH  
Gry-Pharm GmbH  
HAEMATO-pharm Gesell. F. pharm. Dienstleistungen u. Präparate  
Hexal AG  
Medac Gesell. f. klinische Spezialpräparate mbH  
Neocorp AG  
Onkoworks GmbH  
Riemser Arzneimittel AG  
Stada Arzneimittel AG  
Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die 5-Fluorouracil-haltigen Arzneimittel der Firma Ribosepharm GmbH, da keine entsprechende Erklärung vorliegt.
2. Anforderungen an eine Verlaufsdokumentation gemäß Nr. 28:  
Entfällt.

- II. Die Änderungen treten am Tage nach ihrer Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Berlin, den 21. Februar 2006

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Der Vorsitzende

Hess

## **Erläuterung zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie**

### **Regelungen in der Arzneimittel-Richtlinie zur Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten**

#### **1. Gesetzlicher Auftrag**

Nach § 35b Abs. 3 SGB V werden dem Gemeinsamen Bundesausschuss die Bewertungen der vom BMG berufenen Expertengruppen zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse über die Anwendung von zugelassenen Arzneimitteln für Indikationen oder Indikationsbereiche, für die sie nach dem Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz/ AMG) nicht zugelassen sind, als Empfehlung zur Beschlussfassung zugeleitet.

Der Gemeinsame Bundesausschuss legt in der Richtlinie nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V (Arzneimittel-Richtlinie) fest, welche zugelassenen Arzneimittel in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten ordnungsfähig sind.

#### **2. Erläuterungen zum Richtlinienentwurf vom 15.11.2005 bzw. 21.02.2006**

##### **2.1 Neuer Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie**

Die Regelungen zur Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) werden in einem eigenen Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie aufgeführt. Zum Zwecke der Konkretisierung wird eine Anlage 9 mit den Teilen A und B angefügt. In Teil A werden die Arzneimittel aufgelistet, die in den aufgeführten nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) unter den dort genannten Modalitäten ordnungsfähig sind. In Teil B werden die Wirkstoffe aufgelistet, die in den aufgeführten zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht ordnungsfähig sind (vgl. Richtlinienentwurf vom 15.11.2005).

##### **2.2 Umsetzung der Empfehlungen der Expertengruppe Off-Label**

Dem Gemeinsamen Bundesausschuss wurden bis dato 5 Empfehlungen der Expertengruppe Off-Label zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse durch die Geschäftsstelle beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zugeleitet. Im Rahmen des Richtlinienentwurfs vom 15.11.2005 erfolgte die Umsetzung der Empfehlungen zu: Irinotecan bei kleinzelligem Bronchialkarzinom (Therapie der extensive disease), Exemestan zur adjuvanten Behandlung postmenopausaler Frauen mit Östrogen- und/oder Progesteronrezeptor positivem oder –unbekanntem invasivem Mammakarzinom, Inhalatives Interleukin-2 bei metastasiertem

Nierenzellkarzinom und Fluorouracil in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms. Die Empfehlung der Expertengruppe Off-Label zu 5-Fluorouracil ohne Kombination mit Folinsäure in der (neo-) adjuvanten Therapie kolorektaler Karzinome, welche dem G-BA mit Datum vom 7.11.2005 zugeleitet wurde, wird nun in Ergänzung zum Richtlinienentwurf vom 15.11.2005 umgesetzt

Die Feststellungen sind jeweils auch auf den Internetseiten des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) veröffentlicht.

Wirkstoff/ Arzneimittel und Indikation	Bewertung
5-Fluorouracil ohne Kombination mit Folinsäure in der (neo-) adjuvanten Therapie kolorektaler Karzinome	Aufnahme in die Regelversorgung

### 2.2.1 Anlage 9, Teil A

Nach Überprüfung der zugeleiteten Empfehlung wird die Einordnung in Teil A der Anlage 9 vorgenommen, für.

- 5-Fluorouracilhaltige Arzneimittel in der Monotherapie kolorektaler Karzinome

Siegburg, den 16. Mai 2006

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende

Hess